

## Análisis de la asociación entre un tratamiento y un acontecimiento de interés en estudios observacionales utilizando la probabilidad de recibir el tratamiento (*Propensity Score*). Un ejemplo con la reperfusión miocárdica

Helena Martí<sup>a</sup>, Jon Pérez-Bárcena<sup>b</sup>, Miquel Fiol<sup>b</sup>, Jaume Marrugat<sup>a,c</sup>, Carmen Navarro<sup>d</sup>, Elena Aldasoro<sup>e</sup>, Adolfo Cabadés<sup>f</sup>, Antonio Segura<sup>g</sup>, Rafael Masiá<sup>h</sup>, Javier Turumbay<sup>i</sup>, Lluís Cirera<sup>d</sup>, José M. Arteagoitia<sup>e</sup>, Carlos A. Tomás<sup>j</sup>, Gema Vega<sup>k</sup>, Joan Sala<sup>h</sup>, Enrique de los Arcos<sup>l</sup>, María J. Tormo<sup>d</sup>, Iraida Hurtado-de-Saracho<sup>e</sup>, Mercedes Francés-Sempere<sup>m</sup> y Roberto Elosua<sup>a</sup> por los investigadores del estudio IBERICA\*

<sup>a</sup>Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular. IMIM. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Institut Universitari de Ciències de la Salut (IUNICS). Palma de Mallorca. España.

<sup>c</sup>Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>d</sup>Departamento de Epidemiología. Consejería de Sanidad y Consumo. Murcia. España.

<sup>e</sup>Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz. España.

<sup>f</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital La Fe. Valencia. España.

<sup>g</sup>Instituto de Ciencias de la Salud. Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha. Talavera de la Reina. Toledo. España.

<sup>h</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Josep Trueta. Girona. España.

<sup>i</sup>Hospital Reina Sofía de Tudela. Navarra. España.

<sup>j</sup>Hospital de la Ribera. Alcira. Valencia. España.

<sup>k</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Complejo Hospitalario de Albacete. Albacete. España.

<sup>l</sup>Hospital de Navarra. Navarra. España.

<sup>m</sup>Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

**Introducción y objetivos.** Determinar el efecto de un tratamiento en estudios observacionales es problemático por las diferencias existentes entre tratados y no tratados. Un método propuesto para controlar estas diferencias es calcular la probabilidad condicionada por covariables de recibir el tratamiento, *Propensity Score* (PS). Presentamos una aplicación de este método analizando la asociación entre reperfusión y letalidad a 28 días en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM).

**Método.** Se presenta cómo calcular la PS de recibir reperfusión y las diferentes estrategias para analizar posteriormente su asociación con la letalidad mediante mode-

los de regresión y apareamiento. Utilizamos datos de un registro poblacional de IAM realizado en España entre 1997 y 1998 que incluyó 6.307 IAM.

**Resultados.** Se calculó la PS de reperfusión en 5.622 pacientes. En el análisis multivariado la reperfusión se asoció con menor letalidad (*odds ratio* [OR] = 0,59; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,46-0,77); al ajustar además por la PS de reperfusión esta asociación no fue significativa (OR = 0,76; IC del 95%, 0,57-1,01). En el subgrupo de pacientes apareados, tratados y no tratados con PS de reperfusión similar (n = 3.138), este tratamiento no se asoció con letalidad (OR = 0,95; IC del 95%, 0,72-1,26). Controlando el impacto de los casos con datos insuficientes en la PS de reperfusión, ésta se asoció con menor letalidad (OR = 0,66; IC del 95%, 0,55-0,80).

**Conclusiones.** El cálculo de la PS es un método para controlar las diferencias entre los grupos tratado y no tratado. Tiene limitaciones cuando el apareamiento es incompleto o hay datos insuficientes en la PS calculada. Los resultados del ejemplo presentado indican que la reperfusión reduce la letalidad del IAM.

**Palabras clave:** *Infarto de miocardio. Pronóstico. Reperfusión. Trombólisis.*

Financiado en parte por una beca de investigación de AstraZéneca, las becas del Fondo de Investigación Sanitaria FIS96/0026-01 a 05, FIS97/1270 y FIS98/1535, la Red del FIS de Investigación Cardiovascular de Centros (RECAVA) C03/01, la Red de Centros de Epidemiología y Salud Pública (RCESP) C03/09 concedida por el Instituto de Salud Carlos III, y por las Administraciones Sanitarias de las Comunidades Autónomas de Baleares, Castilla-La Mancha, Cataluña (CIRIT/2001-SGR-00408), Murcia, Navarra, País Vasco y Valencia.

\*Al final del trabajo se relacionan los participantes en el estudio IBERICA.

Correspondencia: Dr. R. Elosua.  
Unitat de Lípids i Epidemiologia Cardiovascular. IMIM.  
Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona. España.  
Correo electrónico: relousa@imim.es

Recibido el 20 de mayo de 2004.

Aceptado para su publicación el 18 de noviembre de 2004.

## ABREVIATURAS

IAM: infarto agudo de miocardio.  
 IBERICA: Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda.  
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo.  
 OR: *odds ratio*.  
 UCIC: unidad de cuidados intensivos coronarios.

### Analysis With the Propensity Score of the Association Between Likelihood of Treatment and Event of Interest in Observational Studies. An Example With Myocardial Reperfusion

**Introduction and objectives.** Analysis of the effect of treatment in observational studies is complex due to differences between treated and nontreated patients. Calculating the probability of receiving treatment conditioned on relevant covariates (propensity score [PS]) has been proposed as a method to control for these differences. We report an application of PS to assess the association between reperfusion treatment and 28-day case fatality in patients with acute myocardial infarction (AMI).

**Method.** We describe the procedure used to calculate PS for receiving reperfusion treatment, and different strategies to analyze the association between PS and case fatality with regression modeling and matching. Data were from a population-based registry of 6307 patients with AMI in Spain during 1997-98.

**Results.** The PS for reperfusion was calculated in 5622 patients. In the multivariate analysis, reperfusion was associated with lower case fatality (OR = 0.59; 95% confidence interval [95% CI]: 0.46-0.77). When PS was included as a covariate, this association became non-significant (OR = 0.76; 95% CI: 0.57-1.01). In the subgroup of matched patients with a similar PS (n = 3138), treatment was not associated with case fatality (OR = 0.95; 95% CI: 0.72-1.26). When the influence of cases with missing data on PS was controlled for, reperfusion treatment was associated with lower fatality (OR = 0.66; 95% CI: 0.55-0.80).

**Conclusions.** Calculating propensity score is a method that controls for differences between treated and nontreated patients. This score has limitations when matching is incomplete and when data are missing. Results of the present example suggest that reperfusion treatment reduces AMI case fatality.

**Key words:** *Myocardial infarction. Prognosis. Reperfusion. Thrombolysis.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

Las evidencias sobre la eficacia de un tratamiento o intervención provienen de ensayos clínicos aleatorizados, considerados como los estudios con el mejor diseño para analizar la eficacia de un tratamiento<sup>1</sup>. Una de las limitaciones de este tipo de estudios es la generalización de los resultados a la población (validez externa)<sup>1</sup>. Por este motivo, es interesante analizar también el efecto del tratamiento evaluado en la población, la efectividad, mediante estudios observacionales<sup>2</sup>. Clásicamente, se ha documentado que los estudios observacionales sobrestiman el efecto del tratamiento<sup>3</sup>, aunque en otros estudios no se revelan diferencias entre los resultados de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos aleatorizados<sup>4</sup>. La limitación más importante de los estudios observacionales es que la asignación del tratamiento no se realiza de forma aleatoria y, por lo tanto, existe un sesgo de selección que hace que el efecto del tratamiento observado pueda estar relacionado con las diferencias en las características basales de los pacientes tratados y no tratados, y no con el tratamiento en sí. Normalmente se utilizan métodos estadísticos de análisis multivariados para controlar esas diferencias, aunque estos métodos son imperfectos.

En 1983, Rosebaum y Rubin<sup>5</sup> propusieron un nuevo método para controlar este sesgo: el cálculo de la probabilidad individual condicionada por ciertas covariables de recibir el tratamiento, *Propensity Score* (PS), traducido en alguna ocasión al español como índice de propensión. En los últimos años está aumentando considerablemente el uso de esta metodología en los estudios observacionales<sup>6</sup>.

El objetivo principal de este trabajo es presentar una aplicación práctica de este método estadístico, y discutir sus ventajas y sus limitaciones. Analizaremos la asociación entre el tratamiento de reperfusión miocárdica y la letalidad a 28 días en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con edades comprendidas entre los 25 y los 74 años, que llegan vivos a un hospital en las primeras 12 h desde el inicio de los síntomas y registrados en el estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda).

## MÉTODO

### Diseño del estudio

El diseño del estudio, la metodología utilizada y los controles de calidad se han descrito con detalle previamente<sup>7-9</sup>. En síntesis, el estudio IBERICA, que se inició en 1996, es un registro poblacional de episodios de IAM en los residentes de 25 a 74 años en 7 áreas de España: Castilla-La Mancha (Toledo y Albacete), Girona, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco y Valencia (área metropolitana)<sup>8,9</sup>.

En este análisis se presentan los datos de los pacientes que llegaron vivos a los hospitales de las zonas participantes. El período de estudio en este análisis comprendió del 1 de enero de 1997 al 31 de diciembre de 1998.

### Identificación y clasificación de los casos

Para la detección de los casos de IAM hospitalizados se realizó una búsqueda activa en todos los hospitales de las áreas participantes; como fuentes de información se utilizó las unidades de cuidados intensivos coronarios (UCIC), los servicios de cardiología, los listados de altas hospitalarias y del servicio de urgencias, y los boletines estadísticos de defunción.

Cada caso investigado se clasificó de acuerdo con las características clínicas, electrocardiográficas, enzimáticas y autopsia (si se realizó) como IAM seguro, posible, no IAM y caso con datos insuficientes utilizando los criterios del estudio MONICA<sup>10</sup>. En este análisis se incluye a los pacientes que llegaron vivos a un hospital y fueron clasificados como IAM seguro vivo o muerto y los casos posibles que fallecieron. En resumen, los casos se clasificaron como: *a*) IAM seguro, cuando apareció una onda Q en el electrocardiograma, o se observaron alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia con síntomas típicos y valores de enzimas miocárdicas (creatinincinasa) mayores que el doble del límite superior de la normalidad, o en los acontecimientos mortales con signos de trombosis coronaria o necrosis miocárdica reciente en la necropsia, y *b*) infarto posible, cuando no cumplían los criterios de infarto seguro y fallecieron habiendo presentado síntomas típicos o cuando presentaban signos de arteriosclerosis coronaria o cardiopatía isquémica en la necropsia.

### Variables estudiadas

En cada caso registrado se recogió información sobre la administración de tratamiento de reperfusión, se diferenció entre reperfusión mediante trombólisis o mediante intervencionismo coronario percutáneo (ICP). En los pacientes que recibieron trombólisis se registró el retraso en la administración del tratamiento desde la llegada al hospital (tiempo puerta-aguja).

Además, se recogió información sobre los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca, y variables clínicas relativas al episodio del IAM (localización del IAM, grado Killip al ingreso), así como el tipo de hospital de ingreso (básico, sin UCIC ni hemodinámica; intermedio, con UCIC pero no hemodinámica; avanzado, con UCIC y hemodinámica) y el ingreso en una UCIC.

El estado vital a los 28 días se comprobó mediante el seguimiento clínico y el registro de mortalidad.

### Análisis estadístico

Para la comparación de variables continuas entre 2 grupos se ha utilizado la prueba de la *t* de Student o la *U* de Mann-Whitney. Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba de la  $\chi^2$ .

El análisis de la asociación entre el tratamiento de reperfusión y la letalidad a 28 días se realizó mediante modelos de regresión logística, incluidas las variables identificadas como confusoras y algunas clínicamente relevantes.

### Análisis estadístico utilizando la probabilidad individual de recibir tratamiento de reperfusión

Basándonos en las características demográficas y clínicas de cada paciente se calculó la probabilidad individual de recibir reperfusión mediante trombólisis, ICP o cualquiera de los 2 tratamientos<sup>11</sup>. Para este cálculo se puede utilizar el análisis discriminante o la regresión logística. La ventaja de la regresión logística es que no es necesario que las variables tengan una distribución normal. En nuestro ejemplo, todas las características demográficas, clínicas y todas las interacciones bivariadas entre estas variables se incluyeron inicialmente en 3 modelos de regresión logística diferentes para predecir la utilización de estos tratamientos de reperfusión. Posteriormente, se eliminaron las variables y las interacciones que no alcanzaron un nivel de significación estadística predeterminado ( $p < 0,15$ ). De este modo, calculamos la probabilidad individual condicionada a una serie de covariables de recibir estos tratamientos:

$$P(Z = 1 | X_1, \dots, X_n) = P(Z)$$

donde *Z* es el tratamiento analizado y  $X_1 \dots X_n$  son las covariables que predicen su utilización.

Se analizó la capacidad discriminadora de cada uno de estos modelos mediante el cálculo del área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*). Se considera que los modelos tienen una buena capacidad discriminadora cuando esta área es  $\geq 0,80$ .

Una vez calculada esta probabilidad individual se pueden realizar 3 estrategias de análisis diferentes<sup>6</sup>: *a*) modelos de regresión; *b*) apareamiento, o *c*) estratificación. A continuación explicamos brevemente cada una de estas estrategias.

Uno de los métodos más utilizados es analizar la asociación entre el tratamiento y el acontecimiento de interés (en nuestro caso, letalidad a 28 días) mediante modelos de regresión logística que incluyan la variable de interés, la probabilidad individual calculada y un número reducido de covariables.

Otra posible estrategia es aparear pacientes tratados y no tratados. Hay varios métodos propuestos para reali-

zar este apareamiento<sup>12</sup>, uno de los más utilizados es aparear cada caso tratado con un caso no tratado que tenga una probabilidad de recibir el tratamiento similar, definida por un rango delimitado por la probabilidad del tratado  $\pm$  una proporción determinada de la desviación estándar de la probabilidad<sup>12</sup>. La probabilidad individual calculada,  $P(Z)$ , no suele presentar una distribución normal, lo que dificulta el apareamiento por este método. Para normalizar esta probabilidad y facilitar así el apareamiento se ha propuesto calcular el logit de la probabilidad de recibir el tratamiento ( $\text{Logit de } P(Z) = \text{Log}_{10}((1-P(Z))/P(Z))$ ) y utilizar el rango definido por el 1/4 de su desviación estándar para aparear<sup>12</sup>. Para realizar este apareamiento con estas condiciones utilizamos la macro «Match» implementada en SAS<sup>13</sup>. Una vez realizado el apareamiento se explora si ha sido efectivo, analizando en la muestra de pacientes apareados si existen diferencias en las covariables de interés entre los pacientes tratados y no tratados. Estas diferencias se pueden explorar mediante la comparación de medias y proporciones o mediante el cálculo de las diferencias estandarizadas entre los 2 grupos, tratados y no tratados.

Una tercera estrategia de análisis es estratificar los pacientes incluidos en el análisis. Se ha calculado que definiendo 5 grupos o estratos según los quintiles de la probabilidad calculada se elimina el 90% del sesgo debido a las diferencias existentes en la variable de estratificación entre el grupo tratado y el no tratado<sup>14</sup>. Posteriormente en cada grupo se calcula la asociación entre el tratamiento de reperfusión evaluado y la letalidad a 28 días mediante modelos de regresión convencionales. En este trabajo no presentaremos datos de esta estrategia de análisis.

Por último, para evaluar el efecto de los datos insuficientes en la probabilidad de recibir el tratamiento, se compararon las características de los pacientes con datos insuficientes y con datos completos válidos en las probabilidades de recibir el tratamiento calculadas. Se utilizaron 2 estrategias para analizar el efecto de estos casos: *a*) se reemplazaron los datos insuficientes en las probabilidades individuales calculadas por la mediana de cada una de estas probabilidades; *b*) se utilizó la metodología de asignaciones múltiples (*multiple imputations*) del SAS para estimar la probabilidad de recibir el tratamiento de interés basándonos en la edad, el sexo y el retraso en la llegada al hospital (variables con datos completos en todos los casos) (PROC MI) y para calcular la asociación entre los tratamientos de reperfusión y la letalidad (PROC MIANANLYZE)<sup>15</sup>.

Los análisis estadísticos se han realizado con los programas SPSS y SAS.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio se registraron 8.155 casos de IAM en pacientes con edades comprendidas entre los 25 y los 74 años que llegaron vivos a un hos-

pital. De éstos no se disponía de información del tiempo entre los síntomas y la llegada al hospital en 662 (8,1%). En las primeras 12 h desde el inicio de los síntomas llegaron al hospital 6.333 pacientes; de éstos no se conocía si se había realizado reperfusión en 26 (0,4%) casos.

Las diferencias entre los pacientes tratados mediante reperfusión miocárdica respecto de los no tratados se resumen en la tabla 1. Los pacientes no tratados eran mayores, presentaban una mayor proporción de mujeres, de pacientes con antecedentes de hipertensión, diabetes, IAM previo, angina previa, insuficiencia cardíaca, pacientes con infarto no Q, mayores grados de Killip al ingreso, mayor retraso en la llegada al hospital y menor proporción de fumadores y de pacientes

**TABLA 1. Características de los pacientes con IAM que llegan al hospital en las primeras 12 h desde el inicio de los síntomas, agrupados según la administración de tratamiento de reperfusión miocárdica**

	Sin reperfusión (n = 2.764)	Reperfusión (n = 3.543)	P
Mujer (%)	21,6	16,2	< 0,001
Edad (años) <sup>a</sup>	62,2 (9,9)	59,6 (10,5)	< 0,001
Fumador (%)	38,6	51,7	< 0,001
Hipertensión (%)	48,8	41,8	< 0,001
Diabetes mellitus (%)	31,8	23,5	< 0,001
Dislipemia (%)	41,0	39,2	0,161
IAM previo (%)	23,1	12,6	< 0,001
Angina previa (%)	46,9	35,8	< 0,001
Insuficiencia cardíaca (%)	8,8	3,1	< 0,001
IAM (%)			
Inferior	36,7	55,7	< 0,001
No Q	29,3	3,5	
Anterior	28,8	40,0	
Incodificable	5,3	0,9	
Killip al ingreso (%)			
I	70,7	81,3	< 0,001 <sup>b</sup>
II	16,5	14,3	
III	8,3	2,6	
IV	4,5	1,8	
Tratamiento UCIC (%)	87,2	96,7	< 0,001
Tiempo inicio-hospital (min) <sup>c</sup>	120 (5-630)	105 (20-375)	< 0,001
Tipo de hospital (%)			
Básico	1,7	0,4	< 0,001
Intermedio	37,9	40,0	
Avanzado	60,4	59,7	
Letalidad			
a 28 días (%)	16,8	7,5	< 0,001

<sup>a</sup>Media (desviación estándar).

<sup>b</sup> $\chi^2$  para tendencias.

<sup>c</sup>Mediana (percentil 5-percentil 95).

IAM: infarto agudo de miocardio; UCIC: unidad de cuidados intensivos coronarios.

ingresados en la UCIC. La letalidad a los 28 días de los pacientes no tratados con reperfusión fue superior a la de los tratados.

En la tabla 2 se presentan las variables incluidas en los modelos de regresión logística para calcular la probabilidad individual de recibir los tratamientos de reperfusión en evaluación y el área bajo la curva ROC para estimar la capacidad discriminativa de las probabilidades calculadas que en todos los casos fue superior o igual a 0,80.

Se realizó el apareamiento de casos tratados y no tratados según la probabilidad individual de recibir tratamiento y se pudo aparearse a 2.926 pacientes. En los pacientes apareados no se observaron diferencias en las principales variables de interés entre los pacientes tratados y no tratados con reperfusión (tabla 3). Las diferencias estandarizadas absolutas de las principales variables demográficas y clínicas de interés al analizar a todos los pacientes tratados y no tratados se reducen casi totalmente al analizar el grupo de pacientes apareados (fig. 1). Hubo 3.381 pacientes que no se pudieron aparearse, ya que tanto la distribución de casos según el logit de la probabilidad individual de tratamiento como el rango de valores de ésta fueron muy diferentes en los pacientes tratados y no tratados (fig. 2). En la tabla 3 se presentan también las diferencias entre los pacientes tratados y no tratados con reperfusión en el grupo de pacientes no apareados.

En el análisis multivariado mediante la regresión logística ajustada por las variables de confusión, tanto la reperfusión mediante trombólisis o mediante ICP como la reperfusión global se asociaron de forma estadísticamente significativa con una menor letalidad a 28 días (tabla 4A). Al incluir la probabilidad de recibir estos tratamientos de reperfusión en los modelos, únicamente la reperfusión mediante ICP se asociaba de forma estadísticamente significativa a una menor letalidad (tabla 4B). Al realizar el análisis en las parejas de pacientes tratados y no tratados con igual probabilidad de recibir el tratamiento, no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre los tratamientos de reperfusión y la letalidad (tabla 4C).

La probabilidad de recibir trombólisis, reperfusión mediante ICP o cualquiera de los 2 tratamientos no se pudo calcular en 685 casos con datos incompletos en alguna de las variables incluidas en el modelo para predecir su utilización. Estos casos tenían un perfil de mayor riesgo que los casos en los que sí se pudo calcular la probabilidad de tratamiento (mayor edad, mayor comorbilidad, presentaban infartos más graves), y presentaban mayor letalidad (tabla 5). También presentaban una menor proporción de tratamiento de reperfusión, aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas (tabla 5).

En la tabla 6 se presentan los resultados del análisis en el que se reemplazaron los datos insuficientes en la probabilidad de recibir el tratamiento por la correspondiente mediana y también los resultados del análisis de

**TABLA 2. Variables e interacciones incluidas en el cálculo de la probabilidad de recibir los tratamientos de reperfusión evaluados, asociadas a la administración del tratamiento trombolítico o de reperfusión miocárdica. Estimación de la capacidad predictiva de estas probabilidades mediante el cálculo del área bajo la curva ROC**

Sexo			
Edad			
Consumo tabaco			
Hipertensión			
Diabetes mellitus			
Dislipemia			
Síntomas al ingreso típicos de isquemia			
Enzimas miocárdicas patológicas			
Electrocardiograma patológico			
Antecedente de IAM previo			
Antecedente de angina previa			
Antecedente de insuficiencia cardíaca			
Localización del IAM			
Killip al ingreso			
Ingreso en la UCIC			
Área			
Año			
Retraso síntomas llegada al hospital			
Tipo de hospital			
Interacción edad y sexo			
Interacción edad y dislipemia			
Interacción sexo y tabaco			
<hr/>			
	<b>Trombólisis</b>	<b>Reperfusión mediante ICP</b>	<b>Reperfusión global</b>
	<b>Área bajo la curva ROC</b>	<b>Área bajo la curva ROC</b>	<b>Área bajo la curva ROC</b>
<hr/>			
	0,80	0,82	0,80
<hr/>			

IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; UCIC: unidad de cuidados intensivos coronarios.

asignaciones múltiples de los valores con datos insuficientes. Los resultados de estas 2 estrategias de análisis indican que tanto la reperfusión mediante trombólisis, mediante ICP y la reperfusión global se asociaban con una menor letalidad a 28 días (tabla 6).

## DISCUSIÓN

En este estudio hemos presentado una aplicación práctica de una metodología estadística que utiliza el cálculo de la probabilidad de recibir un tratamiento, PS, para analizar la efectividad de ese tratamiento en estudios observacionales. Hemos utilizado los datos del estudio IBERICA, registro poblacional de IAM, para analizar la efectividad del tratamiento de reperfusión para reducir la letalidad a 28 días del IAM.

El análisis de la asociación entre un tratamiento y un acontecimiento de interés en estudios observacionales es problemático ya que, a diferencia de los ensayos clínicos aleatorizados, los grupos tratados y no

TABLA 3. Características de los pacientes apareados y no apareados según hayan recibido tratamiento de reperusión (media [desviación estándar])

	Pacientes apareados			Pacientes no apareados		
	Tratamiento de reperusión		p	Tratamiento de reperusión		p
	Sí (n = 1.463)	No (n = 1.463)		Sí (n = 2.080)	No (n = 1.301)	
Edad	61 (10)	61 (10)	0,721	59 (11)	64 (9)	< 0,001
Sexo	0,20 (0,40)	0,19 (0,39)	0,348	0,14 (0,34)	0,25 (0,43)	< 0,001
Tabaco	0,44 (0,50)	0,45 (0,50)	0,457	0,57 (0,49)	0,31 (0,46)	< 0,001
HTA	0,46 (0,50)	0,44 (0,50)	0,298	0,39 (0,49)	0,55 (0,50)	< 0,001
Diabetes mellitus	0,28 (0,45)	0,27 (0,45)	0,483	0,20 (0,40)	0,37 (0,48)	< 0,001
Dislipemia	0,41 (0,49)	0,40 (0,49)	0,498	0,38 (0,48)	0,42 (0,49)	0,012
IAM previo	0,17 (0,38)	0,17 (0,38)	0,922	0,09 (0,29)	0,30 (0,46)	< 0,001
Angina previa	0,45 (0,50)	0,43 (0,50)	0,434	0,29 (0,46)	0,51 (0,50)	< 0,001
Antecedente ICC	0,05 (0,23)	0,05 (0,23)	1,000	0,01 (0,12)	0,13 (0,33)	< 0,001
Localización IAM	1,88 (0,98)	1,89 (0,98)	0,546	1,85 (0,99)	2,19 (0,85)	< 0,001
Killip al ingreso	1,36 (0,74)	1,33 (0,70)	0,627	1,17 (0,44)	1,63 (0,93)	< 0,001
Ingreso UCIC	0,95 (0,21)	0,95 (0,21)	0,862	0,98 (0,15)	0,78 (0,41)	< 0,001
Tipo de hospital	2,61 (0,51)	2,60 (0,51)	0,953	2,58 (0,49)	2,56 (0,55)	< 0,001
Letalidad a 28 días	0,10 (0,30)	0,10 (0,30)	0,902	0,06 (0,23)	0,25 (0,43)	< 0,001
Síntomas-hospital	173 (149)	173 (164)	0,933	109 (82)	226 (222)	< 0,001
Logit de la probabilidad de recibir tratamiento	-0,14 (0,43)	-0,13 (0,44)	0,594	-0,58 (0,18)	0,89 (0,52)	< 0,001

HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; Logit de la probabilidad de recibir tratamiento: (Logit Prob [Tto]:  $\text{Log}_{10} [(1-\text{Prob (Tto)})/\text{Prob (Tto)}]$ ); UCIC: unidad cuidados intensivos coronarios.

TABLA 4. OR e IC del 95% de la asociación entre trombólisis, reperusión mediante ICP o reperusión miocárdica global y letalidad a 28 días comparado con no reperusión, en pacientes con IAM utilizando diferentes estrategias de análisis estadístico

	OR bruta	OR ajustada. Modelo 1 <sup>a</sup>	OR ajustada Modelo 2 <sup>b</sup>
A. Análisis clásico ajustado por variables de confusión			
Trombólisis	0,43 (0,36-0,50)	0,47 (0,40-0,56)	0,70 (0,53-0,91)
Reperusión ICP	0,41 (0,26-0,62)	0,46 (0,30-0,72)	0,24 (0,13-0,45)
Reperusión global	0,40 (0,34-0,47)	0,45 (0,38-0,53)	0,59 (0,46-0,77)
	n = 6.307	n = 6.307	n = 5.757
B. Análisis clásico ajustado además por la probabilidad de recibir tratamiento			
Trombólisis	0,99 (0,80-1,24)	0,99 (0,79-1,23)	0,90 (0,67-1,20)
Reperusión ICP	0,54 (0,33-0,90)	0,57 (0,34-0,94)	0,26 (0,13-0,52)
Reperusión global	0,89 (0,72-1,11)	0,88 (0,71-1,10)	0,76 (0,57-1,01)
	n = 5.622	n = 5.622	n = 5.591
C. Análisis en parejas de pacientes tratados/no tratados con probabilidad de recibir tratamiento similar			
Trombólisis	1,00 (0,78-1,28)	1,00 (0,78-1,28)	0,95 (0,72-1,25)
Reperusión ICP	0,77 (0,41-1,46)	0,76 (0,40-1,43)	0,47 (0,21-1,08)
Reperusión global	1,02 (0,80-1,29)	1,00 (0,78-1,28)	0,95 (0,72-1,26)
	n = 2.926	n = 2.926	n = 2.911

<sup>a</sup>Modelo 1: ajustado por sexo y edad.

<sup>b</sup>Modelo 2: ajustado por las variables del modelo 1 y tabaco, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, infarto agudo de miocardio (IAM) previo, angina previa, insuficiencia cardíaca, localización IAM, tratamiento en unidad de cuidados intensivos coronarios, área, año de registro, Killip al ingreso y presencia de arritmias ventriculares malignas.

IC: intervalo de confianza; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; OR: odds ratio.

**TABLA 5. Características de los pacientes con IAM que llegan al hospital en las primeras 12 h desde el inicio de los síntomas agrupados según presenten datos válidos o insuficientes en la probabilidad de recibir tratamiento de reperfusión**

	Probabilidad de recibir tratamiento de reperfusión		P
	Datos válidos (n = 5.622)	Datos insuficientes (n = 685)	
Edad (años) <sup>a</sup>	61 (10)	62 (10)	0,011
Sexo (mujeres, %)	18,7	17,5	0,499
Tabaco (%)	46,1	44,4	0,399
Hipertensión arterial (%)	43,8	54,9	< 0,001
Diabetes mellitus (%)	26,6	32,8	< 0,001
Dislipemia (%)	39,6	44,9	0,037
IAM previo (%)	16,7	21,3	0,004
Angina previa (%)	40,4	43,1	0,200
Antecedente de ICC (%)	5,2	8,6	0,001
Localización del IAM (%)			
Inferior	47,3	48,1	< 0,001
No-Q	15,1	11,0	
Anterior	35,2	33,8	
No codificable	2,3	7,1	
Killip al ingreso (%)			
I	65,6	56,7	< 0,001
II	18,5	20,2	
III	7,7	9,0	
IV	8,2	14,1	
Ingreso en la UCIC (%)	94,6	75,6	< 0,001
Tipo hospital (%)			
Básico	1,0	0,7	< 0,001
Intermedio	38,5	44,7	
Avanzado	60,5	54,6	
Letalidad a 28 días (%)	9,7	27,0	< 0,001
Síntomas-hospital (min) <sup>b</sup>	120 (10-540)	120 (1-480)	0,006
Reperfusión (%)	56,5	53,1	0,095

<sup>a</sup>Media (desviación estándar).

<sup>b</sup>Mediana (percentil 5-percentil 95).

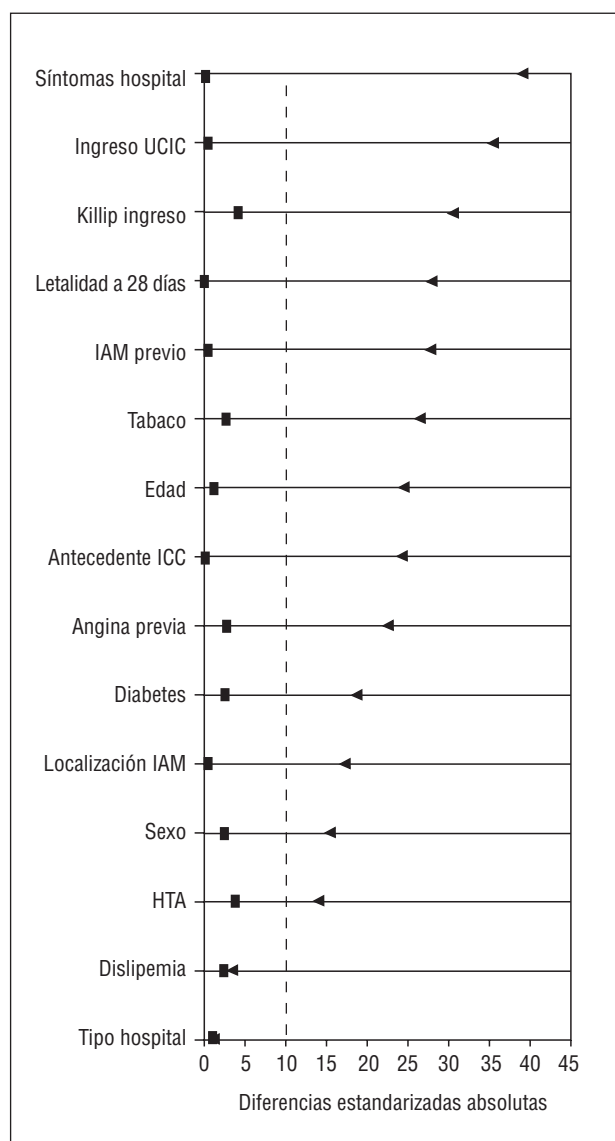
IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; UCIC: unidad de cuidados intensivos coronarios.

tratados pueden ser muy diferentes en muchas covariables. Si estas covariables se asocian con el acontecimiento de interés, en ocasiones es difícil determinar si el efecto del tratamiento puede explicarse por las diferencias en estas covariables.

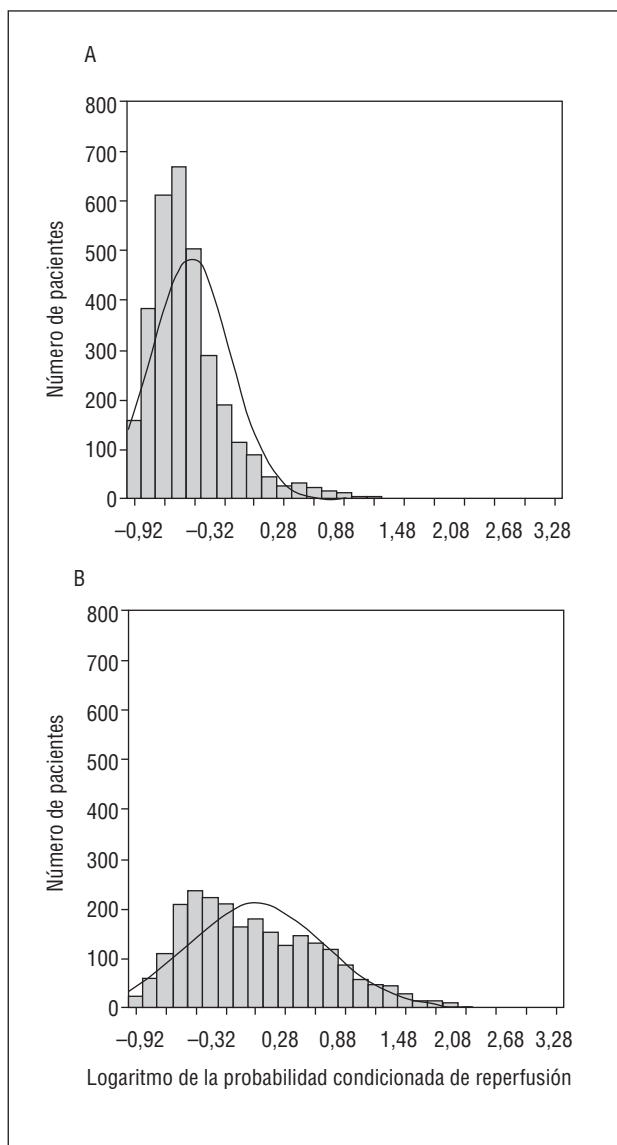
El cálculo de la probabilidad individual de recibir un tratamiento es un método que permite reducir el sesgo debido a las diferencias existentes entre pacientes tratados y no tratados<sup>5,6</sup>. Hay que tener en cuenta que esta probabilidad calculada está condicionada únicamente por las variables incluidas en los modelos multivariados predictivos utilizados. Por lo tanto, en el diseño de un estudio observacional con el objetivo de analizar el efecto de un tratamiento es importante recoger información de todas las variables que puedan estar relacio-

nadas con la utilización del tratamiento en estudio. Si la capacidad discriminadora de los modelos predictores de tratamiento es adecuada, se puede asumir que los modelos de regresión que incluyan la probabilidad de recibir el tratamiento calculada pueden obtener estimaciones del efecto del tratamiento no sesgadas.

En nuestro ejemplo real, en el análisis multivariado clásico la trombólisis, la reperfusión mediante ICP y la reperfusión por cualquier método se asociaron con una menor letalidad a 28 días. Al incluir la probabilidad de recibir estos tratamientos, la trombólisis no se asocia-



**Fig. 1.** Diferencias estandarizadas absolutas entre los pacientes tratados y no tratados con reperfusión, en el global de los pacientes (◄) y en el grupo de pacientes apareados por probabilidad de recibir el tratamiento de reperfusión (■). Una diferencia absoluta entre 0 y 10 se considera estadísticamente no significativa (línea de puntos). HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; UCIC: unidad de cuidados intensivos coronarios.



**Fig. 2.** Distribución del logit de la probabilidad de recibir tratamiento de reperfusión en todos los pacientes tratados (A) y no tratados (B) con reperfusión.

ba con la letalidad, mientras que la reperfusión mediante ICP continuaba asociándose con una menor letalidad. Esta pérdida de la asociación entre trombólisis y letalidad puede estar relacionada por un control más preciso de las variables de confusión al introducir la probabilidad individual calculada, o como discutiremos más adelante por un sesgo de selección en el análisis al excluir un grupo de pacientes con datos insuficientes en la probabilidad calculada.

En teoría, los resultados obtenidos al incluir la probabilidad de recibir tratamiento o al incluir todas las covariables utilizadas para calcular esta probabilidad en los modelos para analizar el efecto del tratamiento deberían de ser los mismos<sup>16</sup>. La ventaja de utilizar este procedimiento de 2 etapas es que en el modelo para calcular la

probabilidad de recibir el tratamiento podemos definir un modelo muy complejo con un gran número de variables e interacciones, ya que el único objetivo de este modelo es tener una capacidad discriminativa de la utilización del tratamiento elevada. En una segunda etapa se incluye esta probabilidad y un grupo de variables más relevantes. Si incluyéramos todas las variables e interacciones en el modelo para analizar la asociación entre el tratamiento y el acontecimiento de interés, la interpretación del modelo final y el análisis de su validez serían mucho más complejos.

El apareamiento de casos tratados y no tratados con igual probabilidad de recibir el tratamiento es una estrategia de análisis ampliamente utilizada. Mediante este apareamiento se consigue que los grupos tratados y no tratados tengan unas características muy similares en todas las covariables, una situación idónea para analizar la asociación entre el tratamiento y el acontecimiento de interés, similar a la que se obtiene en los ensayos clínicos aleatorizados. De todos modos, hay que tener en cuenta que el apareamiento se ha realizado sobre la base de las variables introducidas en el modelo para calcular la probabilidad de recibir tratamiento y que pueden existir diferencias en otras variables no consideradas en este cálculo entre los pacientes apareados según el tratamiento. En nuestro estudio el apareamiento fue muy efectivo y pudimos obtener una submuestra de pacientes que únicamente eran diferentes en la utilización del tratamiento de reperfusión (tabla 3 y fig. 1). La limitación del apareamiento es que si el solapamiento de la distribución de la probabilidad de recibir el tratamiento entre los pacientes tratados y no tratados es pequeño, como ocurre en nuestro estudio (fig. 2), hay muchos pacientes que no pueden ser apareados. Además, estos pacientes no apareados son muy diferentes según hayan recibido el tratamiento y son diferentes de los pacientes apareados (tabla 3). Esto se traduce finalmente en que los pacientes incluidos en el análisis apareado sean una selección del global de pacientes, con unas características determinadas, limitando la generabilidad de los resultados obtenidos a la población que es el objetivo final de nuestro análisis. En los datos de nuestro ejemplo real podemos observar que en el análisis apareado ni la trombólisis ni la reperfusión mediante ICP se asocian con la letalidad (tabla 4C). Estos resultados tan diferentes probablemente se expliquen por la selección de pacientes realizada para este análisis apareado y representen un estimador no válido de la asociación entre reperfusión y letalidad.

Una de las limitaciones del análisis que utiliza la probabilidad de recibir el tratamiento es la exclusión de un grupo de pacientes en los que no se puede calcular esta probabilidad porque tienen datos insuficientes en alguna de las variables incluidas en el modelo predictor del tratamiento<sup>17</sup>. En nuestro ejemplo, la reperfusión se asociaba con menor letalidad en los



**TABLA 6. OR e IC del 95% de la asociación entre trombólisis, reperfusión mediante ICP o reperfusión miocárdica global y letalidad a 28 días en pacientes con IAM correspondiente a los análisis del análisis clásico, ajustando además por la probabilidad de recibir tratamiento (tabla 4B)\***

	OR bruta	OR ajustada. Modelo 1 <sup>a</sup>	OR ajustada. Modelo 2 <sup>b</sup>
Remplazando los datos insuficientes en la probabilidad de recibir tratamiento por la mediana correspondiente			
Trombólisis	0,58 (0,48-0,70)	0,58 (0,48-0,70)	0,80 (0,62-1,04)
Reperfusion ICP	0,52 (0,33-0,81)	0,52 (0,33-0,81)	0,32 (0,18-0,58)
Reperfusion global	0,52 (0,43-0,62)	0,52 (0,44-0,63)	0,65 (0,50-0,86)
	n = 6.307	n = 6.307	n = 5.757
Remplazando los datos insuficientes en la probabilidad de recibir tratamiento mediante asignaciones múltiples			
Trombólisis	0,70 (0,58-0,85)	0,72 (0,59-0,87)	0,74 (0,60-0,90)
Reperfusion ICP	0,52 (0,33-0,81)	0,52 (0,33-0,82)	0,52 (0,33-0,83)
Reperfusion global	0,65 (0,53-0,78)	0,66 (0,55-0,80)	0,66 (0,55-0,80)
	n = 6.307	n = 6.307	n = 5.757

\*Se sustituyó los datos insuficientes de estas probabilidades: a) por la mediana de cada una de estas probabilidades; b) realizando asignaciones múltiples para estimar la probabilidad de recibir el tratamiento de interés basándonos en la edad, el sexo y el retraso en la llegada al hospital y para calcular la asociación entre los tratamientos de reperfusión y la letalidad.

<sup>a</sup>Modelo 1: ajustado por sexo y edad.

<sup>b</sup>Modelo 2: ajustado por las variables del modelo 1 y tabaco, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, infarto agudo de miocardio (IAM) previo, angina previa, insuficiencia cardíaca, localización del IAM, tratamiento en unidad de cuidados intensivos coronarios, área, año de registro, Killip al ingreso y presencia de arritmias ventriculares malignas.

IC: intervalo de confianza; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; OR: *odds ratio*.

modelos de regresión logística clásicos ajustados por variables de confusión, pero no estaba asociada con la letalidad al ajustar por la probabilidad de recibir reperfusión (tabla 4). Como hemos comentado anteriormente, esta pérdida de la asociación podría explicarse porque al introducir la variable probabilidad de recibir reperfusión estamos excluyendo un subgrupo de pacientes con datos insuficientes en esta variable y, por lo tanto, introduciendo un potencial sesgo de selección en el análisis. En efecto, había un grupo de pacientes de mayor riesgo, mayor letalidad y con tendencia a una menor utilización del tratamiento con reperfusión que no se habían incluido en el análisis al no poder calcularse la probabilidad de recibir reperfusión porque los datos estaban incompletos en alguna variable del modelo predictor (tabla 5). La exclusión de estos pacientes podría introducir un sesgo en los resultados que se traduciría en una disminución del estimador de la efectividad de la reperfusión. El análisis asignando a los datos insuficientes en la variable probabilidad de recibir el tratamiento la correspondiente mediana, así como el análisis de asignaciones múltiples (tabla 6), apoya la existencia de este sesgo, así como la efectividad de la trombólisis, la reperfusión mediante ICP o la reperfusión por cualquier método para reducir la letalidad del IAM en la población (tabla 6). Estos datos son consistentes con los observados en los ensayos clínicos<sup>18</sup>.

### Características del estudio e implicaciones clínicas. Limitaciones del estudio

El estudio IBERICA permite describir la asistencia sanitaria que se presta a los pacientes con IAM a esca-

la poblacional, así como su efectividad en condiciones reales de práctica clínica.

Aunque hay limitaciones al no disponer de datos de las características electrocardiográficas del infarto en el momento del ingreso (elevación del ST...) para valorar la indicación de trombólisis, y por no disponer de información del retraso en la llegada al hospital en un 8% de los casos ingresados, al repetir los análisis seleccionando los IAM con onda Q (como aproximación a los pacientes que presentan elevación del ST) y sustituyendo los datos insuficientes en el retraso por la mediana, los resultados son muy similares (datos no presentados), por lo que no creemos que la exclusión de este grupo de pacientes haya influido en ellos.

Los resultados de la asociación entre reperfusión y letalidad son diferentes en las diferentes estrategias de análisis utilizadas: *odds ratio* [OR] = 0,59 en el análisis multivariado, OR = 0,76 en la regresión ajustada además por la probabilidad individual de reperfusión, y OR = 0,66 en la regresión ajustada por la probabilidad de reperfusión tras realizar asignaciones múltiples en los casos con datos insuficientes en esta probabilidad. Probablemente, al ajustar por la probabilidad de reperfusión se obtenga un estimador menos sesgado de la asociación real entre reperfusión y letalidad, y que probablemente tenga una OR entre 0,66 y 0,76.

### CONCLUSIONES

El cálculo de la probabilidad de recibir un tratamiento y su posterior utilización para el análisis estadístico de la asociación entre el tratamiento evaluado y el acontecimiento de interés es un método interesante

y complementario del análisis multivariado clásico. La principal ventaja de este método es que permite controlar las diferencias entre los grupos tratado y no tratado. Tiene limitaciones cuando el apareamiento no es completo y cuando hay datos insuficientes en el cálculo de esa probabilidad que pueden limitar la generalización y la validez de los resultados obtenidos.

Los datos del estudio IBERICA sugieren que la reperusión miocárdica es efectiva en la población para reducir la letalidad a 28 días.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*. 2002;359:57-61.
2. McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 1999;319:312-5.
3. Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparison of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ*. 1998;317:1185-90.
4. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med*. 2000;342:1878-86.
5. Rosenbaum PR, Rubin DR. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70:41-55.
6. D'Agostino RB Jr. Tutorial in Biostatistics. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*. 1998;17:2265-81.
7. Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:443-52.
8. García J, Elosua R, Tormo MJ, Audicana C, Zurriaga O, Segura A, et al. Letalidad poblacional por infarto agudo de miocardio en siete comunidades autónomas de España. Estudio IBERICA. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:606-12.
9. Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:831-9.
10. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. WHO MONICA project. Registration procedures, events rates and case fatality in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90:583-612.
11. Joffe MM, Rosenbaum PR. Invited commentary: Propensity Scores. *Am J Epidemiol*. 1999;150:327-33.
12. Rosenbaum PR, Rubin DB. Constructing a control group using multivariate matched sampling methods that incorporate the propensity score. *American Statistician*. 1985;39:33-8.
13. Mayo Clinic. Department of Health Sciences Research, Division of Biostatistics. SAS Macros [citado 4 de Sept de 2004]. Disponible en: <http://www.mayo.edu/hsr/sasmac/match.sas>
14. Rosenbaum PR, Rubin DR. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Statist Assoc*. 1984;79:516-24.
15. Allison PD. Missing data. Sage University Papers Series on Quantitative Applications in the Social sciences, 07-136. Thousand Oak: Sage; 2001.
16. Rubin DB. Using multivariate matched sampling and regression adjustment to control bias in observational studies. *J Am Statist Assoc*. 1979;74:318-24.
17. D'Agostino RB Jr, Rubin DB. Estimating and using propensity scores with partially missing data. *J Am Statist Association*. 2000;95:749-59.
18. Fibrinolytic therapy trialists' (FTT) collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311-22.

## Investigadores del Estudio IBERICA

*IBERICA-País Vasco:* Elena Aldasoro (IP); Eva Alonso; Fernando Arós; José M. Arteagoitia (IP); Covadonga Audicana; Mikel Basterretxea; Eduardo Castillo (†); Santiago Esnaola; Miguel A. García Calabuig; Iraidá Hurtado de Saracho; Miren Josebe Laresgoiti; Nerea Larrañaga; María José Lasa; Iñaki Lecuona; Nerea Muniozuren; María Cres Tobalina; Jesús M. San Vicente; Emilio Sanz.

*IBERICA-Murcia:* Lluís Cirera; José García; Carmen Navarro; M. José Tormo (IP); Consuelo Martínez; Josefa Contreras; Fuensanta Aliaga; José M. Alonso; Manuel Belda; Rafael Bañón; José Antonio Castaño; Antonio Castilla; Juan Manuel Chiner; José M. Clemente; Amparo Egea; Francisco Felices; Manuel Fuentes; José Galcerá; Arcadio García; Francisco García; Pedro García; Gurmésindo González; Faustino Herrero; Pedro Jara; José Antonio Melgarejo; José Muñoz; Silvestre Nicolás; Juan Ortega; Miguel de Paco; Emilio Pérez; Pascual Rodríguez; Francisco Javier Rodríguez; Julio Ródenas; Francisco Ruiz-Martínez; José Antonio Ruiz; Fernando de San Eustaquio; Josefa Segura; José Antonio Serrano; Gines Torres; Luis Carlos Torres; Juan Vidal; Manuel Villegas.

*IBERICA-Valencia:* Amparo Albiñana; Carlos Antón; Joaquín Arguedas; Santiago Borrás; Susana Bosch; Adolfo Cabadés (IP); José P Calabuig; Enrique Castellanos; Javier Cebrián; Francisco J. Domingo; Ildefonso Echánove; Enrique Ferrer; Mercedes Francés; Eva Gómez; Julián González; José Gregori; Javier Haba; Antonio López; Vicente López; Inmaculada Melchor; Rafael Montero; Julio Montes; Ramón Navarro; Manuel Palanca; Miguel Palencia; Miguel Pérez; Paula Ramírez; Juan Antonio Rodríguez; Manuel Roig; Javier Ruiz; Antonio Salvador; José Sotillo; Francisco Valls; Hermelinda Vanaclocha (IP); José Antonio Velasco; Oscar Zurriaga.

*IBERICA-Castilla-La Mancha: Centro coordinador:* Antonio Segura (IP); Gema Vega (IP). *Investigadores colaboradores:* Enrique Almar; Isabel Alonso; Miguel Artigao; Esther Bermejo; María de la Calle; Carmen García Colmenero; José García; José María García; Francisco García; Pedro Antonio Jiménez; Consolación Lozano; Javier Lucas; Antonio Mateos; Amalia Navarro; Ángel Puras; Gema Rius.

*IBERICA-Mallorca:* José Ingacio Ayestarán; Jaime Bergadá; Armando Bethencourt; Silvia Carretero; Magdalena Esteve; Miguel Fiol (IP); Catalina Forteza;

José Francisco Forteza; Pedro Ibáñez; Josu López; Antonio Nicolau; Jon Pérez; María Riera; Antonio Rodríguez; Ana Rotger; Catalina Rubert; Joan Soler; Enrique Sospedra; Francisca Vara; Bernardo Vidal.

*IBERICA-Navarra*: Eduardo Alegría; Raquel Ancin; Enrique los Arcos; José Ramón Carmona; Vega García (IP); Conchi Moreno (IP); Teresa Rubio; Rafael Tejera; Eugenio Torrano; Javier Turumbay.

*IBERICA-Girona*: Antoni Agustí; Xavier Albert; Mariona Barcons; Francina Bassó; Josep Bisbe; Mariona Cardona; Núria Constans; Pere Cortés; M. Isabel Covas; Roberto Elosua; Miguel Gil; Josep Carles Guerra; Rafel Masià; Jaume Marrugat (IP); Silvia Martín;

Carles Martínez; Angels Masabeu; M. Rita Massa; Francisco Monzón; Araceli Pena; Gloria Pérez; Carles Ponsatí; Isabel Ramió; Pere Roset; Izabella Rohlf; Júlia Roura; Montserrat Sagué; Joan Sala (IP); Mariano Sentí; Joan Vila.

*IBERICA-A Coruña*: Antonio Amaro; Eugenia Ameiros; Sara Cerdeira; Teresa Eguileta (†); Jorge Hervada; Alejandro Mesías; Javier Muñoz (IP); Pedro Rigueiro; Enrique Sáez; Jorge Salgado; Nicolás Vázquez; Luciano Vidán Martínez.

*IBERICA-Centro de Coordinación y de datos*: Jaume Marrugat; Roberto Elosua.